

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 64-026532

(43)Date of publication of application : 27.01.1989

(51)Int.Cl.

C07C 59/42  
 C07C 59/46  
 C07C 59/58  
 C07C 69/732  
 C07C103/173  
 C07C103/58  
 C07D521/00  
 // A61K 31/16  
 A61K 31/19  
 A61K 31/215  
 A61K 31/33  
 A61K 31/33  
 A61K 31/33

(21)Application number : 62-181901

(71)Applicant : SUMITOMO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 20.07.1987

(72)Inventor : NAKAMURA TOSHIO  
 KAWAKAMI HAJIME  
 ONO KEIICHI

## (54) NOVEL UNSATURATED FATTY ACID DERIVATIVE

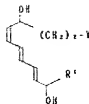
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: An unsaturated fatty acid derivative expressed by formula I [Y is free or esterified carboxyl or formula II (Ra and Rb are H, lower alkyl, lower cycloalkyl, aralkyl, phenyl, halogen-substituted phenyl, etc.); R1 is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, hydroxy-substituted alkyl, aminoalkyl substituted by Rc and Rd (Rc and Rd are H or lower alkyl), heterocyclic group, etc.).

EXAMPLE: (5Z,7E,9E)-4,11-Dihydroxy-octadeca-5,7,9-trienoic acid.

USE: Useful as an antiallergic, anti-inflammatory, carcinostatic, antirheumatic agents, etc., having excellent leukotriene B4 antagonistic action.

PREPARATION: A compound expressed by formula III is reduced and, as necessary, the ester group is amidated, etc., to afford the aimed compound expressed by formula I.



⑨ 公開特許公報 (A)

昭64-26532

⑨ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑨ 公開 昭和64年(1989) 1月27日

C 07 C 59/42  
59/46  
59/58  
69/732  
103/713  
103/58  
C 07 D 521/00

8318-4H  
8318-4H

Z-6917-4H

8519-4H

C-7419-4H

7822-4C

※審査請求 未請求 発明の数 1 (全 12 頁)

⑨ 発明の名称 新規不飽和脂肪酸誘導体

⑨ 特 願 昭62-181901

⑨ 出 願 昭62(1987) 7月20日

⑨ 発 明 者 中 村 敏 夫 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社  
⑨ 発 明 者 川 上 肇 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社  
⑨ 発 明 者 小 野 圭 一 兵庫県宝塚市高司4丁目2番1号 住友製薬株式会社  
⑨ 出 願 人 住友製薬株式会社 大阪府大阪市東区道修町2丁目40番地

最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

新規不飽和脂肪酸誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



[式中、Y は遊離もしくはエステル化されたカル

ボキシル基、又は一般式  $\begin{matrix} R^* \\ | \\ -CON \end{matrix}$  (R\* および R\* は同一でも異なってもよく、

各々水素原子、低級アルキル基、低級シクロアル

キル基、アラルキル基、フェニル基、ハロゲン置

換フェニル基、低級アルキル置換フェニル基を表

すか、もしくは R\* および R\* は互いに結合して

隣接する窒素原子と共に 5 ～ 7 員環のヘテロ環を

表す) で示される基を表し、R\* はアルキル基、

シクロアルケニル基、ヒドロキシ置換アルキル基、

R\*、R\* により置換されたアミノアルキル基

(R\*、R\* は同一でも異なってもよく、各々水素原子あるいは低級アルキル基を表す)、複

素環基またはフェニル基を表すか、またはハロゲ

ン原子、水酸基、低級アルキル基、R\*、R\* に

より置換されたアミノ基 (R\*、R\* は前記定義

通りである)、トリフルオロメチル基および低級

アルコキシ基からなる群から選ばれた 1 ～ 3 個

の置換基によって置換されたフェニル基または一

般式 A-B (A はアルキレン基を、B はシクロア

ルキル基、シクロアルケニル基、アルコキシ基、

アルキルチオ基、シクロアルコキシ基、シクロ

アルケニルオキシ基、複素環基、フェニル基また

はフェノキシ基を表すか、またはハロゲン原子、

ヒドロキシ基、低級アルキル基、R\* および R\*

(R\* および R\* は前記定義通りである) により

置換されたアミノ基、トリフルオロメチル基、低

級アルキルチオ基および低級アルコキシ基から

なる群から選ばれた 1 ～ 3 個の置換基によって置

換されたフェニル基もしくはフェノキシ基を表す)  
で示される基を表す。]

で表される不飽和脂肪酸誘導体またはその塩。

### 3. 発明の詳細な説明

#### 産業上の利用分野

本発明は新規な不飽和脂肪酸誘導体に関するものである。更に詳しくは、優れたロイコトリエンB、拮抗作用あるいは免疫調節作用を有し、抗アレルギー剤、抗炎症剤、制癌剤、抗リウマチ剤などとして極めて有用な新規な不飽和脂肪酸誘導体に関する。

#### 従来の技術

従来から、“アレルギー”は抗原抗体反応の結果、生体に病的過程をもたらすものとしてよく知られ、各種のアレルギー反応、例えばアナフィラキシー型、細胞溶解型、アレルギー型、遅延型反応などがあり、これによって各種の症状（アレルギー性鼻炎、リウマチ熱、血清病、膠原病など）が惹起される。

このアレルギー疾患に対して、従来から各種薬

剤が開発されてきている。この種の治療薬は一方で其の抗炎症作用を有する必要がある。また、炎症反応にはアラキドン酸が大きく関与しており、従って抗炎症剤としてはこのアラキドン酸の生成阻害作用を有するものが有効であるとされている。この種の薬剤としては、例えばグルココルチコイドなどが良く知られている。

このような状況の下で1979年ピー・サムエルソン (B. Samuelsson) らによって、アレルギーや炎症にかかわる化合物として、アラキドン酸のリボキシゲナーゼの産物の中からロイコトリエン類 (LT A<sub>4</sub>、LT B<sub>4</sub>、LT C<sub>4</sub>、LT D<sub>4</sub>) 等が発見された。なかでも、ロイコトリエンB<sub>4</sub>は非常に強力な白血球遊走作用、血管透過性亢進作用、好中球の活性化作用やその他の免疫系細胞の活性化作用などを持っており、さらにリウマチ患者や痛風患者の滑液中や、喘息患者の痰中に存在していることが知られている。これらのことから、ロイコトリエンB<sub>4</sub>はアレルギー反応や、炎症反応の一次化学伝達物質であることが示唆される。

3

#### 発明が解決しようとする課題

このロイコトリエンB<sub>4</sub>の作用に拮抗するような化合物が見い出されれば、今までとはまったく異なり、一次化学伝達物質の作用をおさえるという方法で炎症あるいはアレルギーを治療することができると考えられる。

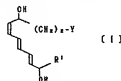
本発明の目的は、まさにこの点にあり、即ち抗アレルギー剤、抗炎症剤、痛風治療剤等として有効な新規化合物を提供することにある。

#### 課題を解決するための手段

本発明者等は新しい型の抗アレルギー剤、抗炎症剤および痛風治療剤を目的として、種々の不飽和脂肪酸誘導体の研究を行い、優れたロイコトリエンB<sub>4</sub>の拮抗作用（たとえば、白血球遊走阻害作用など）を有し、抗アレルギー剤、抗炎症剤、制癌剤、抗リウマチ剤等として極めて有用な本発明の化合物を見出した。

4

すなわち、本発明によれば、一般式 [ I ]



(式中、Yは遊離もしくはエステル化されたカルボキシル基、又は一般式： $-\text{CON} \begin{array}{l} \text{R}^a \\ \text{R}^b \end{array}$  )

(R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は同一でも異なってもよく、各々水素原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アラルキル基、フェニル基、ハロゲン置換フェニル基、低級アルキル置換フェニル基を表すか、もしくはR<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は互いに結合して閉環する窒素原子と共に5〜7員環のヘテロ環を表す) で示される基を表し、R<sup>1</sup> はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヒドロキシ置換アルキル基、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup> により置換されたアミノアルキル基

(R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup> は同一でも異なってもよく、各々水素原子あるいは低級アルキル基を表す)、複

5

置換基またはフェニル基を表すか、またはハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、 $R^*$ 、 $R^*$ により置換されたアミノ基( $R^*$ 、 $R^*$ は前記定義通りである)、トリフルオロメチル基および低級アルコキシル基からなる群から選ばれた1〜8個の置換基によって置換されたフェニル基または一般式A-B(Aはアルキレン基を、Bはシクロアルキル基、シクロアルケニル基、アルコキシル基、アルキルチオ基、シクロアルコキシル基、シクロアルケニルオキシ基、複素環基、フェニル基またはフェノキシ基を表すか、またはハロゲン原子、ヒドロキシル基、低級アルキル基、 $R^*$ および $R^*$ ( $R^*$ および $R^*$ は前記定義通りである)により置換されたアミノ基、トリフルオロメチル基、低級アルキルチオ基および低級アルコキシル基からなる群から選ばれた1〜3個の置換基によって置換されたフェニル基もしくはフェノキシ基を表す。)で示される基を表す。]

で表される不飽和脂肪族基が提供される。

前記一般式(1)において、ハロゲン原子とは

7

メチルヘプタチル、2-メチルヘプタチル、1-エチルヘプタチル、2-エチルヘプタチル、n-オクタチル、1-メチルオクタチル、2-メチルオクタチル、1-エチルオクタチル、2-エチルオクタチル、2, 6-ジメチルヘプタチル、1, 6-ジメチルヘプタチル、n-ノニル、1-メチルノニル、2-メチルノニル、n-デシル、1-メチルデシル、2-メチルデシル、2-エチルデシル等があげられる。

アルケニルあるいはアルキル基としては炭素原子数2〜12の直鎖もしくは分枝のアルケニル基あるいはアルキル基があげられ、さらに具体的にはビニル、プロペニル、2-ブテニル、2-ペンテニル、2-ヘキセニル、5-ヘプテニル、6-メチル-5-ヘプテニル、2, 6-ジメチル-5-ヘプテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2, 5-ジメチル-5-オクタニル、1, 1, 6-トリメチル-5-ヘプテニル、4, 8-ジメチル-7-ノネニル、2, 6-ジメチル-1, 5-ヘプタジニル、2-プロピニル、1-メチルペンテニル、2-ブテニル、2-ペンテニル、3-

フッ素、塩素、酸素、ヨウ素を意味する。低級アルキル基あるいは低級アルコキシル基あるいは低級アルキルチオ基としては、炭素原子数4以下の直鎖もしくは分枝のアルキル基、アルコキシル基あるいはアルキルチオ基があげられ、さらに具体的にメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ等があげられる。

アルキル基およびアルコキシル基並びにアルキルチオ基におけるアルキル基としては、炭素原子数12以下の直鎖もしくは分枝のアルキル基があげられ、さらに具体的にメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、イソペンチル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1, 1-ジメチルペンチル、1-エチルペンチル、2-エチルペンチル、n-ヘキシル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、ヘプタチル、1-

8

ペンチニル、1-メチル-3-ペンチニル、4-ペンチニル、4-ヘキシニル、5-ヘプテニル、6-ヘプテニル、2-メチル-5-ヘプテニル等が挙げられる。

シクロアルキル又はシクロアルコキシルにおけるシクロアルキル基およびシクロアルケニルまたはシクロアルケニルオキシ基におけるシクロアルケニル基としては、割置換もしくは低級アルキル、低級アルケニル基などで置換された炭素原子数10以下の環状アルキルまたは環状アルケニルがあげられ、さらに具体的にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプタチル、2-イソプロピリデンメチル-3, 3-ジメチルシクロプロピル、2-プロピルシクロプロピル、3-エチルシクロブチル、3-エチルシクロペンチル、4-メチルシクロヘキシル、3-エチルシクロヘキシル、4-メチルシクロヘプタチル、2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル、ノルボルニル、アダマンチル、ヘキサヒドロ-2-インデンル、3-シクロペンテニル、

3-シクロヘキセニル、3-シクロヘプテニル、テトラヒドロ-2-インジニル等の単環性、二環性、三環性基があげられる。

アルキル基としては炭素原子数12以下のアルキル基があげられ、さらに具体的にはベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、2-ナフチルメチル、2-(2'-ナフチル)-エチル等があげられる。

置換ヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシ基で置換された炭素原子数12以下の直鎖もしくは分枝のアルキル基があげられ、さらに具体的にはヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、7-ヒドロキシヘプチル、8-ヒドロキシオクタチル、10-ヒドロキシデシル、5-ヒドロキシヘキシル、4-ヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルペンチル、5-ヒドロキシ-2-メチルペンチル、5-ヒドロキシ-1-メチルペンチル、6-ヒドロキシ-2-メチル

## 11

2-メチルヘキサメチレン、1-エチルエチレン、2-エチルエチレン、2-エチルプロピレン等があげられる。

5~7員環のヘテロ環は、少なくとも1つの窒素原子を含み、更に窒素原子、酸素原子を含んでいてもよく、例えばピペリジン、モルホリン、ピロリジン、ホモピペリジン、ピペラジン、N-低級(炭素原子数1~4)アルキルピペラジン等の環があげられる。

エステル化されたカルボキシル基としては、例えば、低級(炭素原子数1~4)アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル(例えば、フェノキシカルボニル、ナフトキシカルボニル)、アラルキルオキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル)、(低級(炭素原子数1~4)アルコキシ)メトキシカルボニル、(炭素原子数2~5のアルカノイルオキシ)メトキシカルボニル(例えば、アセトキシ-メトキシカルボニル)、(炭素原子数3~7のシクロアルキルオキシ)カルボニル、アリ-

エキシル等があげられる。

探索環基とは、窒素原子、酸素原子、炭素原子のうち少なくとも1つを含む炭素原子数3~10の単環もしくは二環性基を表し、例えば、骨格としては、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、ピペラジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピリジン、オキサゾール、イソオキサゾール、ピロール、ピラゾール、ピリミジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾチオフェン、キノリン、ピロリドン、ジヒドロチオフェン、ジヒドロベンゾフラン、1, 4-ベンゾジオキサシン等があげられる。

アルキレン類としては、炭素原子数7以下の直鎖もしくは分枝のアルキレン基があげられ、さらに具体的にはメチレン、エチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、1, 1-ジメチルエチレン、2-メチルテトラメチレン、1-メチルペンタメチレン、

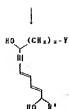
## 12

ルカルボニルメトキシカルボニルおよび(低級(炭素原子数1~4)アルコキシ)カルボニルなどがあげられる。

低級シクロアルキル基としては、無置換もしくは低級アルキル基で置換された炭素原子数3~7の環状アルキル基があげられ、さらに具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、3-エチルシクロペンチル、4-メチルシクロヘキシル等があげられる。

前記一般式(1')においてYがカルボキシル基である化合物は、必要に応じて塩、特に生理上許容される塩の形にすることができる。薬理上許容される塩の形としては、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属との塩、アンモニウム塩、メチルアンモニウム、ジエチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム、ピペリジニウム、テトラエチルアンモニウム、ジシクロヘキシルアンモニウム、トリスヒドロキシメチルアンモニウ





(II)

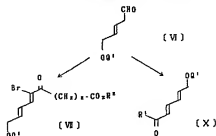
〔式中R', R'' および Y は前記定義通りである〕

カルボニル化合物 (IV) は、アルコール系溶媒 (例えばエタノール、メタノール等) 中、エーテル系溶媒 (例えばエーテル、テトラヒドロフラン等) 中或いは芳香族系溶媒 (例えばトルエン等) 中で、-78℃から室温までの範囲の温度下で、金属水素化物 (例えば水素化リチウムナトリウム、水素化トリメチルシリルリチウムナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリイソブチルリチウムナトリウム、水素化トリメチルシリルアルミニウムナトリウム、水素化トリ sec-ブチルリチウム等) により還元することで対応するアルコール化合物を製造することができる。つづいて、必要に応じてエステル基をアミド化するか、もしくは遊離酸

への転化反応に付すか、またはエステル基を遊離酸に転化して得られるカルボン酸化合物をエステル化あるいはアミド化するか、エステル交換反応により、化合物 (V) に導くことができる。

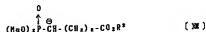
次に、アルコール化合物 (V) は、不活性溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトン、エタノール、メタノール等) 中において塩基 (例えば、ナトリウムエトキシド、カリウムターブトキシド、DBN、DBU等) と0℃から用いる溶媒の沸点までの温度で反応させることにより、対応する化合物 (II) とすることができる。

なお、化合物 (IV) は以下に示す経路により、アルデヒド (VI) から合成することができる。



20

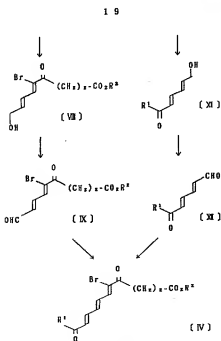
性溶媒 (例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、エーテル、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、n-ヘキサン、ジメチルスルホキシド等) 中にてN-プロモこほく酸イミド共存下-30℃から50℃までの範囲の温度下にて、一般式 (XII)



〔式中R''は前記定義通りである〕

で表される化合物と反応させることによりエステル (VII) が得られる。

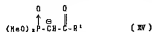
さらに、このエステル (VII) は常法 (例えばジェイ・エフ・ダブリュー・マッコニー (J.F.W. Macneil) 編の「有機化学における保護基」(Protective Group in Organic Chemistry) 1973, 95-143) に従い保護したアルコール (VII) とする。アルコール (VII) を不活性溶媒 (例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン等) 中にて0℃から50℃までの範囲の温度下にて活性二酸マンガンによって酸化し、アルデヒド (IX) とする。次にアルデ



〔式中、R' および R'' は前記定義通りであり、Q' はアセチル (例えば、テトラヒドロピラニル等) を表す〕

即ち、一般式 (VI) で表される化合物を、不活

ヒド (IX) を不活性溶媒 (例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、エーテル、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、n-ヘキサン、ジメチルスルホキシド等) 中-90℃から50℃までの温度下にて一般式 (IV)



【式中R<sup>1</sup>は前記定義通りである】

で示される化合物と反応させることにより化合物 (IV) を合成することができる。

また、化合物 (VI) は、化合物 (IX) から化合物 (IV) を合成した際用いたのと同様な方法により、化合物 (x) とすることができる。さらに化合物 (x) は、化合物 (VII) から化合物 (VII) を合成した際に用いたのと同様な方法により、化合物 (XI) とすることができる。次に化合物 (XI) は、化合物 (VII) から化合物 (IX) を合成した際に用いたのと同様な方法により、化合物 (XI) とすることができる。次に化合物 (XI) は、化合物 (VI) から化合物 (VII) を合成する際に用いたの

と同様な方法により、化合物 (IV) とすることができる。

本発明によれば、以下に示す2つの立体異性体 (それぞれ、そのエナンチオマーを含む) が得られる。



一般に、この2つの立体異性体は、混合物として得られるが、通常の分離手段 (例えば、高速液体クロマトグラフィー等) により容易に分離することができる。

さらに、本発明の不飽和脂肪酸誘導体 (I) は、常法に従ってその光学活性体に導くこともできる。

## 2 3

本発明によって、例えば次に掲げる化合物が容易に製造される。

- (5Z, 7E, 9E) - 4, 11-ジヒドロキシ-オクタデカ-5, 7, 9-トリエン酸
- (5Z, 7E, 9E, 14Z) - 4, 11-ジヒドロキシ-ノナデカ-5, 7, 9, 14-テトラエノ酸メチルエステル
- (5Z, 7E, 9E) - 4, 11-ジヒドロキシ-ノナデカ-5, 7, 9-トリエン-13-イン酸-N, N-ジメチルアミド
- (5Z, 7E, 9E) - 4, 11-ジヒドロキシ-11-シクロヘキシル-ウンデカ-5, 7, 9-トリエン酸メチルエステル
- (5Z, 7E, 9E) - 4, 11-ジヒドロキシ-11-シクロペンチル-ウンデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド
- (5Z, 7E, 9E) - 4, 11-ジヒドロキシ-11-シクロヘキシル-ウンデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド
- (5Z, 7E, 9E) - 4, 11-ジヒドロキシ-13-メチル-ヘプタデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジエチルアミド

## 2 4

- 12-フェニル-ドデカ-5, 7, 9-トリエン酸ピロリジノアミド
- (5Z, 7E, 9E) - 4, 11-ジヒドロキシ-11-(4-フルオロフェニル)-ウンデカ-5, 7, 9-トリエン酸ピロリジノアミド
- (5Z, 7E, 9E) - 4, 11-ジヒドロキシ-12-シクロヘキシル-ドデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド
- (5Z, 7E, 9E) - 4, 11-ジヒドロキシ-12-フェノキシ-ドデカ-5, 7, 9-トリエン酸ピロリジノアミド
- (5Z, 7E, 9E) - 4, 11-ジヒドロキシ-ノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド
- (5Z, 7E, 9E) - 4, 11-ジヒドロキシ-ノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸ピロリジノアミド
- (5Z, 7E, 9E) - 4, 11-ジヒドロキシ-13-メチル-ヘプタデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジエチルアミド



○ (5 Z, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ  
-13-メチルヘプタデカ-5, 7, 9-トリ  
エン-15-イン酸ピロジノアミド

○ (5 Z, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ  
-13- (4-メトキシフェニル) - トリデカ-  
5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルア  
ミド

○ (5 Z, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ  
-13- (4-クロロフェニル) - トリデカ-5,  
7, 9-トリエン酸ピロジノアミド

○ (5 Z, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ  
-13- (4-メトキシフェニル) - トリ  
デカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメ  
チルアミド

○ (5 Z, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ  
-13-エトキシトリデカ-5, 7, 9-トリ  
エン酸ピロジノアミド

○ (5 Z, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ  
-エイコサ-5, 7, 9-トリエン酸アミド

○ (5 Z, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ

## 27

精製して (2 E, 4 E) - 6-オキソ-ネトラデ  
カ-2, 4-ジエナールを 2.72g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR δ (ppm) : 0.88 (3H, br t, J=7Hz), 2.03 (2  
H, t, J=7Hz), 6.47 (1H, dd, J=15, 8Hz), 6.50 (1H, d,  
J=15Hz), 7.18 (1H, dd, J=15, 11Hz), 7.33 (1H, dd, J  
=15, 11Hz), 9.72 (1H, d, J=8Hz)

## 参考例 2

(5 Z, 7 E, 9 E) - 5-ブロモ-4, 11-ジ  
オキソ-ノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸メチ  
ル

窒素雰囲気下、50% NaOH 400mg を乾燥ジメチ  
シエタン 40ml に加えた懸濁液に、室温で 4-エト  
キシカルボニル-2-オキソ-ブチルホルム酸  
ジメチル 2.78g を加え 20 分間攪拌したのち、0℃  
で N-ブロモコヒン酸イミド 1.78g を加え 1 時間  
攪拌した。(2 E, 4 E) - 6-オキソ-ネトラ  
デカ-2, 4-ジエナール 2.22g のジメトキシエ  
タン溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。水を乾  
燥し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾  
燥した。溶媒除去後、シリカゲルカラムクロマト

-オクタデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N,  
N-ジメチルアミド

## 参考例 1

(2 E, 4 E) - 6-オキソ-ネトラデカ-2,  
4-ジエナールの製造

窒素雰囲気下 60% NaOH 1.00g を乾燥 THF 50ml に  
加えた懸濁液に、室温で 2-オキソ-デシルホルム  
酸ジメチル 6.60g を加える。次に (2 E) - 4  
-ネトラヒドロピラノキシ-2-ブチナール 3.8  
7g を室温で加え、3 時間攪拌した。水を加え、酢  
酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。  
溶媒を除去後、窒素雰囲気下にて、メタノール  
100ml に溶かし、p-トルエンスルホン酸-水和物  
150mg を加え、室温で 3 時間攪拌した。メタノ  
ールを除去した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加  
え、酢酸エチルで 2 回抽出し、乾燥した。溶媒を  
除去した後、クロロホルム 100ml に溶かし、活性  
二酸化マンガンを 15g を加え、室温で 10 時間攪拌し  
た。セライトを用いて二酸化マンガンを濾別し、  
溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで

## 28

グラフィー精製して (5 Z, 7 E, 9 E) - 5-  
ブロモ-4, 11-ジオキソ-ノナデカ-5, 7,  
9-トリエン酸メチルを 200mg 得た。融点 66~67  
℃

## 参考例 3

(5 Z, 7 E, 9 E) - 6-ブロモ-4, 11-ジ  
ヒドロキシ-ノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸  
-N, N-ジメチルアミド

窒素雰囲気下、(5 Z, 7 E, 9 E) - 5-ブ  
ロモ-4, 11-ジオキソ-ノナデカ-5, 7, 9-  
トリエン酸メチル 200mg をメタノール 10ml に溶  
かし、0℃で水素化ホウ素ナトリウム 50mg を加え、  
室温で 1 時間攪拌した。さらに 60% ジメチルアミ  
ン水溶液 2ml を加え、24 時間攪拌した。希塩酸を  
加え中和後、酢酸エチルで抽出し、飽和重曹水で  
2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒  
除去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精  
製し (5 Z, 7 E, 9 E) - 5-ブロモ-4, 11-  
ジヒドロキシ-ノナデカ-5, 7, 9-トリエ  
ン酸-N, N-ジメチルアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR δ(ppm) : 0.88(3H, br, t, J=7Hz), 2.50(2H, t, J=7Hz), 2.97(3H, s), 3.02(3H, s), 4.17(2H, m), 4.35(1H, m), 5.80(1H, dd, J=15.6Hz), 6.2~6.6(4H, m)

#### 参考例 4

(7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-ノナデカ-7, 9-ジエン-5-イン酸-N, N-ジメチルアミド

#### チルアミド

窒素雰囲気下、(5Z, 7E, 9E)-5-ブロモ-4, 11-ジヒドロキシ-ノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド 250mg および DBU 0.65g をトルエン10mlに溶かし、10時間加熱還流した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄した後、乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製して(7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-ノナデカ-7, 9-ジエン-5-イン酸-N, N-ジメチルアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR δ(ppm) : 0.88(3H, t, J=7Hz), 2.51(2H, m), 2.97(3H, s), 3.05(3H, s), 4.35(1H, br), 4.6

3 1

J=7Hz), 4.66(1H, m), 5.47(1H, dd, J=11.9Hz), 5.74(1H, dd, J=15.7Hz), 6.06(1H, t, J=11Hz), 6.1~6.3(2H, m), 6.51(1H, dd, J=15.11Hz)

#### 実施例 2

実施例 1 と同様にして以下の化合物を得た。

○(5Z, 7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-13-メチル-ヘプタデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 0.92(3H, d, J=7Hz), 0.91(3H, t, J=7Hz), 2.98(3H, s), 3.03(3H, s), 4.2(1H, br), 4.3(1H, br), 5.7~6.8(2H, m)

○(5Z, 7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-11-シクロペンチル-ウンデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 1.5~2.0(8H, m), 2.97(3H, s), 3.02(3H, s), 4.2(1H, br), 4.3(1H, br), 5.5~6.8(6H, m)

○(5Z, 7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-ヘニコサ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド

8(1H, br), 5.63(1H, d, J=15Hz), 5.79(1H, dd, J=15.7Hz), 6.25(1H, dd, J=15.11Hz), 6.56(1H, dd, J=15.11Hz)

#### 実施例 1

(5Z, 7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-ノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド

(7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-ノナデカ-7, 9-ジエン-5-イン酸-N, N-ジメチルアミド 250mg の塩化メチレン溶液にリンドラ-触媒50mg とキノリン30mg を加え、窒素雰囲気下で2時間攪拌した。触媒を濾別後塩化メチレンを留去し、高速液体クロマトグラフィー(SUMIPAX O A-4200, 8mmφ×25cm, ヘキサシ:ジクロロエタン:エタノール=25:5:1)で精製することで(5Z, 7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-ノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR δ(ppm) : 0.88(3H, t, J=7Hz), 2.48(2H, t, J=6Hz), 2.97(3H, s), 3.01(3H, s), 4.16(1H, q,

3 2

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.3(18H, m), 2.97(3H, s), 3.02(3H, s), 4.2(2H, br), 5.6~6.8(6H, m)

○(5Z, 7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-13-(p-フルオロフェニル)-ウンデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 2.56(8H, s), 3.01(3H, s), 4.2(1H, br), 4.3(1H, br), 5.5~7.2(10H, m)

○(5Z, 7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-11-シクロヘキシル-ウンデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 1.2~2.0(10H, m), 4.2(1H, br), 4.3(1H, br), 2.97(3H, s), 3.01(3H, s), 5.5~6.8(6H, m)

○(5Z, 7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-13, 17-ジメチル-オクタデカ-5, 7, 9, 15-テトラエン酸-N, N-ジメチルアミド

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 0.93(3H, d, J=7Hz),

1.60(3H, s), 1.68(3H, s), 2.98(3H, s), 3.03  
(3H, s), 4.2(1H, br), 4.3(1H, br), 5.08(1H,  
brt), 5.5~6.7(6H, m)

○ (5 Z, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ  
-12-メチル-ドデカ-5, 7, 9-トリエン  
酸-N, N-ジメチルアミド

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>2</sub>) δ(ppm) : 1.13(6H, d, J=7Hz),  
2.98(3H, s), 3.03(3H, s), 4.2(1H, br), 4.3  
(1H, br), 5.5~6.8(6H, m)

○ (5 Z, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ  
-12-メチル-ドデカ-5, 7, 9-トリエン  
酸ヒロリジノアミド

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>2</sub>) δ(ppm) : 1.13(6H, d, J=7Hz),  
3.42(4H, m), 4.2(1H, br), 4.3(1H, br), 5.5~  
6.8(6H, m)

特許出願人 住友製薬株式会社

3 5

第1頁の続き

@Int.Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号
// A 61 K	31/16	AED
	31/19	ABB
	31/215	ABF
	31/33	ABE
		ABG
		ADU

手続補正書(自発)

昭和62年9月14日

特許庁長官殿

## 1. 事件の表示

昭和62年特許願第181901号

## 2. 発明の名称

新規不飽和脂肪酸誘導体

## 3. 補正をする者

事件との関係

特許出願人

住 所 大阪市東区道徳町2丁目40番地

名 称 住友製薬株式会社

代表者 根 田 善 弘

## 4. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

(1)

方 式  
特 許 庁発 明  
特 許 庁よび」を「〔式中、R<sup>1</sup>および〕とする。

(9) 同書第20頁第7行目の「メタル等」を

「メタノール等」とする。

(10) 同書第22頁第14行目の「Organic」を

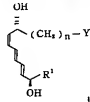
「Organic」とする。

(11) 同書第22頁第18行目の「二酸マンガ」

を「二酸化マンガ」とする。

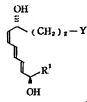
(12) 同書第24頁第7行目の

「



」

「



」

を

とする。

(13) 同書第26頁第17行目の「ノアミド」

を「ノアミド」とする。

(14) 同書第29頁第14行目の「2.7.8」を

「2.7.8」にする。

(8)

## 5. 補正の内容

(1) 明細書第5頁第18行目の「脂肪誘導体」

を「脂肪酸誘導体」とする。

(2) 同書第7頁第5行目の「1〜8個」を「1

〜8個」とする。

(3) 同書第10頁第5行目の「シクロアルコキ

シル」を「シクロアルコキシル基」とする。

(4) 同書第11頁第14行目の「5-ヒドロキ

シベンチル」を「5-ヒドロキシベンチル」

とする。

(5) 同書第18頁第19行目の「キシメトキ

シカルボニル」を「キシメトキシカルボニル」

とする。

(6) 同書第15頁第5〜第6行目の「あるいは

ー」があげられる」を「エアゾールによる吸

入方法、あるいは軟膏、クリーム等による経

皮投与等があげられる」とする。

(7) 同書第15頁第11行目の「[I]」を示される」

を「[I]」で示される」とする。

(8) 同書第15頁第15行目の「〔式中、R<sup>1</sup>お

(2)

(9) 同書第38頁第11行目の「5.7〜6.8

(2H.m)」を「5.7〜6.8(6H.m)」

とする。

(10) 同書第34頁第8行目の「2.96(8H.s)」

を「2.96(8H.s)」とする。

(11) 同書第35頁第5行目の「ドデカ」を「ト

リデカ」とする。

(12) 同書第35頁第11行目の「ドデカ」を

「トリデカ」とする。

以上

(4完)

特開昭64-28532(12)

手続補正書（自発的）

昭和63年 / 月 5 日

5. 補正の内容

(1) 明細書第34頁第5行目の「13-(p-フルオロフェニル)」を「11-(p-フルオロフェニル)」とする。

特許庁長官殿

1. 事件の表示

昭和62年特許願第181901号

以 上

2. 発明の名称

新規不飽和脂肪酸誘導体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

大阪市東区道修町2丁目40番地

佐友製薬株式会社

代表者 黒田 善弘



4. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の図

(1)



(2)